

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08057

研究課題名(和文) 急性心不全のBNP前駆体プロセッシング亢進による新しい代償機構の検証とその臨床応用

研究課題名(英文) ProBNP processing in patients with acute heart failure and clinical application

研究代表者

高濱 博幸 (Takahama, Hiroyuki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：10570301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：患者登録後のフォローアップの心エコー検査について実施中であり2021年度中にフォローアップデータについても登録完了予定である。後ろ向きの観察研究については解析が完了し、%proBNPと心エコー上のEFの改善との関連性が得られた。本研究結果では観察期間に左室駆出率が改善した症例と非改善例での%proBNPの心不全入院の急性期における評価を行った。EF改善者には%proBNPの変動が認められた。BNPの個別分子の比率が心機能の改善に関連する可能性を示唆される結果が得られた。かかる検討から急性心不全の初期のmatureBNP濃度が長期的なリバースリモデリングに関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者にとって左室収縮性の予測は病態予測、治療介入の決定などにおいて重要な課題であり本課題の臨床的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We completed the enrollment of the patients to this clinical study in October, 2020, and also completed the measurements of proBNP, total BNP and other biomarkers. We are proceeding the analysis and will open the data at scientific meeting. In the retrospective study, we showed the data the association of proBNP ratio with left ventricular reverse remodeling in patients with heart failure. Regarding the retrospective study, we are submitting the manuscript to the scientific journal in revision process.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 ナトリウム利尿ペプチド BNP リバースリモデリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

BNP は心不全患者の確立されたバイオマーカーの一つである。心室の stretch による BNP の翻訳が生じ preproBNP が生成後、26 個のシグナルペプチドが除去され 108 個のアミノ酸からなる proBNP が生成される。ProBNP は Golgi 体通過時に糖鎖修飾を受け、trans-Golgi network 通過時にプロセシング酵素・furin により proBNP は生理活性の無い N 末端 proBNP (NTproBNP) と強い生理活性をもつ mature BNP に分かれ血中に放出される。この際、糖化された proBNP は furin による切断を受けにくくそのまま血中に放出される。つまり血中の BNP には NT-proBNP, mature BNP, proBNP の 3 種類があることが知られている。現行の BNP 測定系は proBNP を交叉して測り混み、実際には proBNP と mature BNP の和を示すことが報告されている。また主任研究者らは心不全患者では相応量の proBNP がプロセシングされずに分泌され血中で検出される事を明らかにしている。この proBNP は BNP に比較すると cyclic GMP 産生能が約 1/10 程度と低いため、%proBNP の上昇は総 BNP の生理活性の減弱を意味し心不全の進展抑制に不利となる。そのため %proBNP 上昇の機序の解明は心不全診断のみならず、病態の解明や治療効果予測などにも役立つ可能性がある。

2. 研究の目的

BNP は心保護効果を有するペプチドであることは知られているが、proBNP は生理活性が低いことから、この割合が上昇することで心保護効果の減弱を招く可能性がある。将来の左室機能の改善にこれらの分子型式の比率が関与する可能性について本研究で検証した。

3. 研究の方法

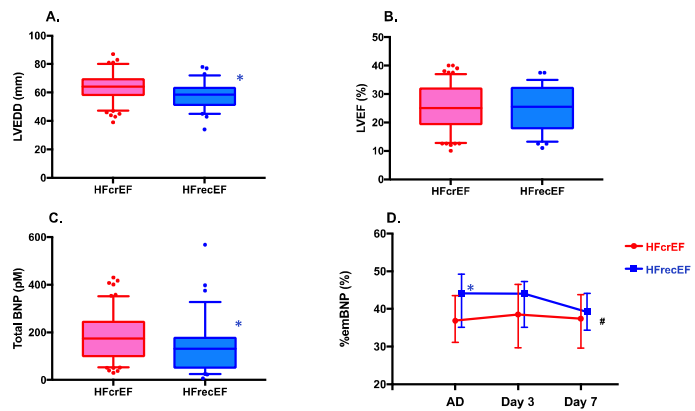
本研究では心不全入院患者の %proBNP を算出し退院後の心エコー上の左室駆出率 (LVEF) の改善との関連性についての調査を行った。まず後ろ向きにデータを解析し、その後前向き登録研究を実施、退院後半年から 1 年後の心エコー上の EF の改善率と入退院時の %proBNP との関連性について検討を行った。

4. 研究成果

後ろ向き研究の結果を右図に示す。

心不全患者を対象とし、心不全入院時の左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) が 40% 以下に低下した患者を対象とした。退院後、2 年以内に EF が改善した症例を Heart failure with recovered EF (HFrecEF) と定義した。LVEF の改善が認められなかった症例を heart failure with continuously reduced EF (HFcrEF) と定義した。93 人の患者について検討を行った。図 A : HFrecEF 患者では HFcrEF に比較して左室拡張末期径 (LVEDD) の低値を認めた。LVEF については両群には統計学的な有意差を認めなかった。Total BNP については HFrecEF 群で低値であった。入院時 (AD)、入院後 3 日目、7 日目において HFrecEF 群では推定 mature BP 率は高値であり (すなわち %proBNP は低値)、単変量解析でもこの値は有意に HFrecEF の発症率に関連した。現在さらに前向き検証を行い、今後解析予定である。

上記の結果を現在論文を投稿中である。また、前向き研究についてはバイオマーカーの測定を完了し現在フォローアップのデータを収集中の状況であり、今後解析終了後論文を執筆予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahama Hiroyuki, Nishikimi Toshio, et al	4. 巻 8
2. 論文標題 Change in the NT proBNP/Mature BNP Molar Ratio Precedes Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure: A Novel Predictor Candidate for Cardiorenal Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.118.011468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takashio Seiji, Takahama Hiroyuki, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Superiority of proatrial natriuretic peptide in the prognostic power in patients with acute decompensated heart failure on hospital admission: comparison with B-type natriuretic peptide and other natriuretic peptide forms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Heart	6. 最初と最後の頁 e001072 ~ e001072
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/openhrt-2019-001072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahama H, et al.	4. 巻 258
2. 論文標題 Ratio of pro-B-type natriuretic peptide (BNP) to total BNP is decreased in mild, but not severe, acute decompensated heart failure patients: A novel compensatory mechanism for acute heart failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 165-171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2017.12.047.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahama H, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Plasma soluble neprilysin levels are unchanged during recovery after decompensation of heart failure: a matter of the magnitude of the changes in systemic haemodynamics?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 3472-3473
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehy454	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kimura A, Takahama H et al.
2. 発表標題 Association of proBNP ratio to total BNP on admission with future cardiac reverse remodeling in acute decompensated heart failure patients with reduced ejection fraction
3. 学会等名 American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 高濱博幸
2. 発表標題 Superior predictability of proANP level on admission for clinical outcomes in acute heart failure patients: Comparison with proBNP and BNP
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Takahama H
2. 発表標題 Impact of the superior predicting ability of pro-atrial natriuretic peptide level on admission for future clinical adverse events in patients with acute heart failure: Comparison with B-type natriuretic peptide level measured using conventional assay
3. 学会等名 America Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 高濱博幸
2. 発表標題 Increased proBNP ratio to total BNP in heart failure patients after discharge: Is glycosylation of proBNP essential for cardiac homeostasis?
3. 学会等名 日本心不全学会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------